



TITLE:

P-741(Bromelain)の泌尿器科領域における応用と血液凝固機転に及ぼす影響についての2,3の検討

AUTHOR(S):

稲田, 務; 桐山, 竜夫

CITATION:

稲田, 務 ...[et al]. P-741(Bromelain)の泌尿器科領域における応用と血液凝固機転に及ぼす影響についての2,3の検討. 泌尿器科紀要 1965, 11(6): 532-545

ISSUE DATE:

1965-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112757>

RIGHT:

P-741 (Bromelain) の泌尿器科領域における応用と 血液凝固機転に及ぼす影響についての2, 3の検討

京都大学医学部泌尿器科教室 (主任 稲田 務教授)

稲 田 務
桐 山 菅 夫

UROLOGICAL EVALUATIONS OF "BROMELAIN" AND CLINICAL STUDIES ON ITS IMFLUENCES FOR BLOOD COAGULATION

Tsutomu INADA and Tadao KIRIYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. T. Inada)*

Ten patients following circumcision of the phimosis, 9 patients after operations of the intrascrotal contents and 21 patients endotracheally anaesthetized with GOF were orally administered 120~160mg "Bromelain" per day for a week. A 5 aged girl with adrenogenital syndrome underwent amputation of the enlarged clitoris followed by administration of "Bromelain" 20 mg a day for 10 days. The median duration of consulting visits to our clinic following circumcision was 9.1 days for 10 patients received "Bromelain" and 11.2 days for 11 controls. The average period necessiated for disappearance of all laryngeal symptoms caused by endotracheal anaesthesia was 1.9 days for 21 patients given "Bromelain" and 4.0 days for 14 controls. The effect of "Bromelain" on postoperative edema was satisfactory.

A 33-year-old man with posttraumatic priapism was excellently treated with 1120 mg of "Bromelain" alone.

Daily administration of "Bromelain" for 18 to 30 days, totalling 2,000 to 4,320 mg, to 5 patients with marked macro-pyuria due to chronic inflammation of the urinary tracts and/or disturbance of urinary passage, who had been refractory to long-term therapy of sulfa drugs or anitbiotics, resulted complete release from subjective symptoms and improvement in grade of the pyuria.

Results of bleeding time, coagulation time, clot retraction, capillary fragility, and tromboplastin generation test in 8 patients given a total of 1,920 to 4,320mg of "Bromelain" orally during periods between 16 to 33 days showed no significant changes. In all cases but one, thrombocyte count increased insignificantly following the medication. Prothrombin activity in 2 patients decreased to 49% and 31% respectively after the administration while the other 6 patients remained within normal limits. In all of the 48 patients studied, no undisirable side effects were experienced.

緒 言

古く有史以前から人類は実生活、とくに食生活において酵素を利用し、その恩恵を蒙る知

識を授つていた。また古くから伝わっている民間療法の中には酵素作用に基くものがあり、その一部は既に精製され臨床方面でも役立つとい

る。

前世紀初めより Pepsin, Papain, Trypsin, Diastase, Pancreas lipase 等が製剤として応用されるようになった。しかしこれらはホルモン製剤とともに臓器療法或いは補充療法として、酵素又はホルモンを補給して、それらの欠乏に基づく脱落症状を改善することにあつた。したがつてその利用範囲は狭く、先に挙げた酵素類も消化液の分泌不足による消化不良を主なる対象とし、他に特殊の使用法として、条虫の腸管内消化による駆除、外用して偽膜の除去、潰瘍、膿瘍等の崩潰組織の浄化等が試みられているに過ぎない。

1933年 Streptokinase が発見され、その Plasmin 賦活作用・線溶系促進作用が結核性肋膜炎、肺膿瘍等に応用されて病的組織の清浄化に効があるのを認められた。その後 crystalline Trypsin, α -Chymotrypsin が精製され、単なる Plasmin 賦活作用・線溶系促進作用よりは臨床的には寧ろこれらの持つ抗炎症作用抗浮腫作用が期待されるところとなつた。

今日、副腎皮質ホルモン剤と云えば、利用範囲の狭い、本来のホルモン作用をもつ Corticosteron, Hydrocortisone, Cortisone, Aldosterone, DOC, Adrenosterone 等の天然 Corticoid よりも Predonisolone, Predonisone,

Methylpredonisone, Triamcinolone, Dexamethasone, Paramethasone, Betamethasone の合成 Corticoid を指し、本来の Corticoid 作用よりは抗炎症作用、抗アレルギー作用が要望されている。

最近の酵素学の進歩を見ると、副腎皮質ホルモン剤の発展と軌を一にして、より強力な抗炎症作用、抗浮腫作用を求めて、Protease が天然のものから合成の製品へと発展し、酵素製剤が単なる蛋白溶解剤としてではなく、抗炎症性物質として、治療面で大きな地歩を占めるのもそう遠くない将来であると思う。

Bromelain はそのような過程での一里標をなすものと考え、手術後患者に投与してその抗浮腫作用を、膿尿を対象として抗炎症作用を検討し、併せて副作用として出血性素因が出現する懸念も否定できないので Bromelain を比較的長期間連用した症例の血液凝固能について 2, 3 の検討を行つた。

症例・成績及びその検討

対象は昭和39年12月より昭和40年1月までの3カ月に京都大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた者のうち、適応があると認められた者48名である。また対照としては昭和39年10月より11月までと40年2月の3カ月間に同科を訪れた者のうち、対象と同じか或いは等価と考えられた症例37名である。

表1 包茎環状切除術後 Bromelain 投与被験症例

症 例	年 令	職 業	合 併 症	投 与 量	併用抗生物質・サルファ剤	通 院 日 数	浮 腫	副作用		
1	38	自衛官	亀頭包皮炎	1 日 160mg 7 日	Sulfisomezole 2.0	6 日	10	(+)	(-)	
2	21	学 生		1 日 160mg 7 日	Sulfisomezole 2.0	5 日	6	(-)	(-)	
3	42	会社員		尿 道 炎	1 日 120mg 7 日	Sulfamethizole 2.0	7 日	7	(+)	(-)
4	20	学 生	左尿管結石	1 日 120mg 7 日	Sulfisomezole 2.0	5 日	12	(+)	(-)	
5	39	会社員		亀頭包皮灸	1 日 120mg 7 日	Sulfisomezole 2.0	5 日	10	(+)	(-)
6	28	会社員			1 日 160mg 7 日	Chloramphenicol 1.0	7 日	8	(-)	(-)
7	19	織物工			1 日 160mg 7 日	Triacetyloleandomycin 498 mg+T.C. 1,002mg	5 日	10	(+)	(-)
8	32	公務員			1 日 160mg 7 日	Chloramphenicol 1.0	5 日	6	(+)	(-)
9	23	学 生			1 日 120mg 7 日	Triacetyloleandomycin 498 mg+T.C. 1,002mg	4 日	11	(+)	(-)
10	24	会社員			1 日 120mg 7 日	Sulfisomezole 2.0	10 日	27	血腫	(-)
11	26	会社員		両側結核性副 睪丸炎	1 日 160mg 7 日	T.C. metaphosphate 1.0 P.C. 20万U S.M. 0.5g	7 日 6 日	11	(+)	(-)

表2 包茎環状切除術後非投与対照症例

症 例	年 令	職 業	合 併 症	投 与 量	併用抗生物質・サルファ剤	通 院 数	浮 腫	副作用
1'	19	学 生			Sulfisomezole 2.0 4日	9	(+)	
2'	30	薬剤師			Sulfisomezole 1.5 5日	10	(+)	
3'	25	学 生			Sulfisomezole 1.5 5日	13	(+)	
4'	23	学 生			Sulfisomezole 1.5 5日	13	(+)	
5'	23	学 生			Sulfisomezole 2.0 5日	22	血腫	
6'	24	学 生			Sulfisomezole 2.0 5日	8	(+)	
7'	17	学 生			Sulfisomezole 2.0 5日	8	(+)	
8'	23	会社員	左尿管結石		Sulfisomidine 1.5 4日	13	(+)	
9'	62	公務員	亀頭包皮炎		Sulfisomidine 1.5 7日	11	(+)	
10'	23	会社員			T.C. metaphosphate 1.0 5日	10	(+)	
11'	37	大 工	男子不妊症		T.C. metaphosphate 1.0 4日 Sulfisomezole 2.0 5日	14	(+)	
12'	47	会社員	尿 道 炎		Sulfisomidine 1.5 10日	13	(+)	
13'	24	会社員				12	(+)	

手術創治癒及び術後局所浮腫に対する効果について

I. 包茎環状切除術例

Bromelain 投与被験例（以下被験例と略す）、非投与対照例（以下対照例と略す）は表1、表2の如くで夫々11名、13名である。対照例13'を除いた23名はいずれも投与期間中Sulfa剤あるいは抗生物質を経口的に併用している。効果判定の基準としては術後治癒と診断して通院を必要としなくなるまでの通院日数を以てした。術後の局所の浮腫の程度は殆んど浮腫の存しないものを（－）、主として小帯部等に限つて限局的に軽度の浮腫の存するものを（＋）、それより拡がつてほぼ半周に至るまでの浮腫の存するものを（＋＋）、半周以上にわたつて浮腫のあるものを（＋＋＋）と分けた。これは術後の包帯を締める巧拙、強さ、部位等による因子が大きいと思われるので効果判定には参考にとどめる程度にした。抜糸は術創の様子によつて、5～7日目に行つた。尚被験例11は他の疾患のため入院中に手術を施行したため、他の症例と同じ判定基準で術創の治癒と認めた日までの日数を以て通院日数と仮定した。術中の止血が不十分で術後血腫をつくり、術創が哆開化膿して、そのため明かに治癒が遅れたと思われる被験例10と対照例5'を除外した被験例10例の平均通院日数は9.1日で、対照例12例の平均通院日数は11.2日で、略々2日の差があつた。

尚浮腫に対する効果も対照例では存しない（－）が被験例では2例存し、全体的に比較しても明かに可成

りの効果が認められ、（－）、（＋）を有効とすると有効率は80%である。

環状切除術後、局所浮腫、尿による包帯の汚染、局所を安静に保つことの困難なこと等から術創が湿潤し治癒が遅延することが多い。局所の浮腫をとり、強いでは局所循環を改善するBromelainの薬理作用は、この際の創傷治癒に極めて有利で、これが被験例と対照例の通院日数に2日の差を生じたと考えても妥当と思う。

II. 陰囊内容手術例

副睾丸摘除術、除睾術を主とし、陰囊水腫根治手術、精管睾丸吻合術、睾丸固定術施行患者を対象とし、特異なものとして、5才、少女の副腎皮質性器症候群で陰核切断術を施行した1例を含めた。その内訳は表3、表4の如くで、被験例10名、対照例10名と同数であるが、手術内容として、被験例では副睾丸摘除術が大半を占め、対照例では除睾術が約3分の1を占し、しかも高令者を3名含み、平均年令も約10才高いことが困難な効果判定を一層困難なものにしている。一応術後の陰囊の浮腫の程度を効果判定の基準とし、殆んど存しないもの（－）、浮腫は存するが一部に限局し、しかも皺襞を僅かながらも認めるもの（＋）、浮腫は限局性であるが、そのため皺襞が完全に伸展したもの（＋＋）、浮腫が広範に拡がつたもの（＋＋＋）の4段階とした。両側性のもので程度に差があるものはその強い方を採つた。

表3 陰囊内容手術後 Bromelain 投与被験症例

症例	年令	診 断	手 術	投 与 量	併用抗生物質・サルファ剤	浮腫	副作用
1253		両側慢性副睾丸炎 慢性前立腺炎	左副睾丸摘除術	1日 160mg 7日	Chloramphenicol 1.5 P. C. 20万U S. M. 0.5g	5日 (++)	(-)
1332		左慢性副睾丸炎	左副睾丸摘除術	1日 160mg 7日	Chloramphenicol 1.0	6日 (++)	(-)
1429		左慢性副睾丸炎 中等度の両側副睾丸萎縮	左副睾丸摘除術 左精管睾丸吻合術	1日 160mg 7日	T. C. metaphosphate 500mg	7日 (+)	(-)
1528		左慢性副睾丸炎	左副睾丸摘除術 左精管睾丸吻合術	1日 160mg 7日	Sulfisomezole 2.0	5日 (++)	(-)
1648		右陰囊水腫 右慢性副睾丸炎	右陰囊水腫根治手術 右副睾丸摘除術	1日 160mg 7日	P. C. 20万U S. M. 0.5g S. M. 1.0g	7日 (+)	(-)
1126		両側結核性副睾丸炎 完全包茎	両側副睾丸摘除術	1日 160mg 7日	Sulfisomezole 2.0 T. C. metaphosphate 250mg S. M. 1.0g	6日 (+)	(-)
1749		両側結核性副睾丸炎	両側副睾丸摘除術	1日 160mg 7日	P. C. 20万U S. M. 0.5g	4日 (++)	(-)
1828		両側結核性副睾丸炎	両側副睾丸摘除術	1日 160mg 7日	Chloramphenicol 0.5	7日 (++)	(-)
1921		左鼠蹊部停留睾丸	左睾丸固定術	1日 160mg 7日		7日 (++)	(-)
205		A.G.S.	陰核切断術	1日 20mg 10日		7日 (-)	(-)

表4 陰囊内容手術後非投与対照症例

症例	年令	診 断	手 術	投 与 量	併用抗生物質・サルファ剤	浮腫	副作用
14'	78	前立腺癌	両側除睾術		P. C. 20万U S. M. 0.5g	7日 (++)	
15'	73	前立腺癌・高血圧	両側除睾術		Chloramphenicol 1.0	7日 (++)	
16'	32	無精子症	両側精管睾丸吻合術		Erythromycin 800mg	7日 (++)	
17'	38	左精索腫瘍	左除睾術		P. C. 20万U S. M. 0.5g	7日 (++)	
18'	21	左睾丸腫瘍	左除睾術		Erythromycin 800mg	7日 (+)	
19'	35	左睾丸腫瘍 尿道下裂	左除睾術		T. C. metaphosphate 1.0	7日 (++)	
20'	21	左陰囊水腫	左陰囊水腫根治手術		Sulfisomezole 2.0	6日 (+)	
21'	62	前立腺癌 骨転移	両側被膜下除睾		Chloramphenicol 1.0	5日 (++)	
22'	39	左陰囊水腫	左陰囊水腫根治手術		Sulfisomezole 2.0	7日 (++)	
23'	23	両側結核性副睾丸炎 左腎結核	両側副睾丸摘除術		Chloramphenicol 1.0 S. M. 1.0	7日 (++) 4日	

麻酔は症例20を除きいづれも Nupercaine による腰椎麻酔を行ない、浸潤麻酔を行なつたものはない。症例20は気管内麻酔によつた。

術中の止血が不充分のため、術後血腫をつくり化膿した被験例18、及び浮腫は殆んど認めなかつたが手術の性状が異なるため同一に判定し得ない症例20を除き、被験例8例、対照例10例はいづれも浮腫を見たが、被験例では軽度のものが多く、対照例では高度のものが多く、しかし環状切除術例において見られた抗浮腫作用ほどには明かな差はない。一般に陰囊部、女子外陰部は疎性結合組織が多いため浮腫の起りやすい部位で、それが術後の治癒を遅延させ、硬結をあとに残すことになるが、Bromelain はこの不快な浮腫を軽

減し、症例20の如くは殆んど認むべき浮腫も起さず著効を呈したと考えられる。

尚環状切除術例、陰囊内容手術例で Bromelain を投与した者20名には何ら認むべき副作用はなかつた。

気管内麻酔による喉頭刺激症状に対する効果について

対象は昭和39年10月より40年1月まで京都大学医学部附属病院泌尿器科において、主として GOF 半閉鎖循環式気管内麻酔下で手術を施行した者20名21例で、対照としては昭和40年1月より2月までの間に同じく手術を受けたもの14例である。症例は表5、表6の如くである。

泌尿器外科は一般に、例えば腎に対する腰部斜切開

表5 気管内麻酔後 Bromelain 投与試験症例

症 例	年 令	性 別	診 断	手 術	麻 酔	投 与 量	術 創	咳嗽 喀痰等	副作用
21	25	男	外傷後左膿腎症	左腎摘術	G O F	160mg 8日	哆 開	2日	(-)
22	42	女	左腎結核, 膀胱結核	左腎摘術	G O F	120mg 7日	一次性	3日	(-)
23	67	女	右樹枝状結石	右腎摘術	G O E F	80mg 2日 40mg 4日	一次性	4日	(-)
24	48	男	右腎結核, 膀胱結核	右腎摘術	G O F	120mg 7日	一次性	2日	(-)
25	43	男	左腎結石, 右尿管切石後	左腎摘術	G O F	160mg 2日 120mg 3日	哆 開	2日	(-)
26	15	男	左萎縮腎, 高血圧	左腎摘術	G O F	120mg 6日	一次性	(-)	(-)
27	46	女	右腎結核	右腎尿管全摘術	G O F	120mg 7日	一次性	1日	(-)
28	36	男	左腎結核	左腎尿管全摘術	G O F	160mg 8日	一次性	1日	(-)
29	25	女	右腎下垂	右腎固定術	G O F	120mg 6日	一次性	1日	(-)
30	41	女	両側腎下垂	右腎固定術	G O F	120mg 4日 80mg 4日	一次性	2日	(-)
31	41	男	両側腎結石	右腎切石術	G O F	120mg 8日	一次性	(-)	(-)
32	19	女	右腎結石	右腎盂切石術	G O F	120mg 7日	哆 開	2日	(-)
33	27	男	左腎結石	左腎盂切石術	G O F	160mg 2日 120mg 5日	一次性	2日	(-)
34	44	男	両側水腎症	左腎盂尿管成形術	G O F P	160mg 7日	一次性	2日	(-)
35	20	女	両側尿管結石	右尿管切石術	G O F	120mg 9日	一次性	2日	(-)
	20	女	左尿管結石 右尿管切石術後	左尿管切石術	G O F	120mg 6日	一次性	1日	(-)
36	74	男	良性前立腺肥大	前立腺摘除術	G O F	160mg 7日	一次性	3日	(-)
37	65	男	良性前立腺肥大	前立腺摘除術	G O F	160mg 3日 120mg 4日	一次性	2日	(-)
38	54	男	前立腺癌	前立腺全摘術	G O F E	160mg 6日	一次性	3日	(-)
39	30	男	後腹膜腔腫瘍	試験開腹術	G O F	120mg 7日	一次性	3日	(-)
20	5	女	A.G.S.	陰核切断術	G O F	20mg 10日	一次性	(-)	(-)

の如く筋層を切断するものでは、筋組織が細菌感染に対する抵抗が弱く、また術後血腫を形成する危険があり、また尿路結石症や前立腺肥大症や膀胱腫瘍の如く尿路を開く手術では感染した尿で術創が汚染され、ままた術創が化膿し、哆開する例がみられるところである。被験例では21例中3例が、対照例では14例中1例が哆開し、対照例の方が一見成績が良いが、症例21の如く術中摘出困難で膿腎の穿刺を行ない、膿により術創が明かに汚染された例が含まれ、これを除き、両群の数に差があることを考慮に入れば、成績に差はないと考えられる。

気管内挿管による喉頭刺激症状は気管内麻酔の大きな欠点で、これは単に喉頭痛や咳嗽による術創の疼痛で患者を苦しめるのみでなく、手術創の安静を困難にし、手術成績にも影響を及ぼすものである。

気管内挿管に基づく術後の喉頭刺激症状を軽減する

目的で Bromelain を投与し、著効を呈するのを識つた。患者が嗄声、喉頭痛、喀痰、咳嗽等の苦痛を自覚しなくなるまでの期間は被験例では平均1.9日、対照例では平均4.0日と約2日間の差があり、これはこれら喉頭刺激症状の発現が挿管技術によることを考慮に入れても明かに有効であると考えられる。しかも被験例21, 26, 28, 30, 31の如く、術前1～2日前より投与を開始した例では一層その効果は顕かである。

比較的長期連用による膿尿の改善と血液凝固機能に対する影響について

対象とした症例は表7の如くで、尿路の慢性炎症或いは尿流の通過障害があつて、Bromelain 投与以前より可成りの長期にわたつて、持続的に肉眼的膿尿を来とし、明かに尿の滲濁を示す症例は症例41, 42, 43, 46, 47の5例で、症例40は多発性膀胱腫瘍で電気凝固術後の膿尿は一過性のものとも考えられる。した

表 6 気管内麻酔後非投与対症例

症 例	年 令	性 別	診 断	手 術	麻 酔	投 与 量	術 創	咳 嗽 咯 痰 等	副作用
24'	65	男	右腎腫瘍	右腎摘術	G O F		一次性	2 日	
25'	65	女	右萎縮腎	右腎摘術	G O F E		一次性	3 日	
26'	20	女	左腎結核, 膀胱結核	左腎尿管全摘術	G O F		一次性	3 日	
27'	64	男	左尿管腫瘍	左腎尿管全摘術 膀胱部分摘除術	G O F		一次性	2 日	
28'	58	男	右尿管腫瘍	右腎尿管全摘術 膀胱部分摘除術	G O F		一次性	6 日	
29'	48	男	両側樹枝状結石	右腎切石術	G O F		一次性	6 日	
30'	50	男	左腎結石	左腎盂切石術	G O F		一次性	4 日	
31'	28	男	右尿管結石	右尿管切石術	G O F		哆 開	1 日	
32'	53	男	左尿管結石	左尿管切石術	G O F		一次性	4 日	
33'	76	男	左尿管結石 右萎縮性無機能腎	左尿管切石術	G O F		一次性	5 日	
34'	60	男	膀胱癌	両側尿管皮膚瘻	G O F		一次性	4 日	
35'	69	男	良性前立腺肥大	前立腺摘除術	G O F		一次性	6 日	
36'	55	女	膀胱癌, 肝転移, 囊胞腎	試験開腹	G O E F		一次性	8 日	
37'	24	女	高血圧	試験開腹	G O E		一次性	2 日	

がつて Bromelain の投与で膿尿は速かに改善されたが、以上のことを考慮に入れて、Bromelain の膿尿に対する効果の検討例としては不適当と考えて除外した。

以上 5 例は Sulfa 剤或いは抗生物質の投与に拘らず、可成り高度(第 2～3 度)の肉眼的膿尿を有し、いづれも Bromelain 投与中は一時的に Sulfa 剤或いは抗生物質の投与を中止した。全例とも Bromelain の投与を開始して 1～2 週後頃より次第に膿尿の程度を減じ、自覚症状も漸次改善されるようになったが 18～30 日間、2,000～4,320mg の投与では完全に清澄化する症例はなかった。次に興味ある症例を簡単に紹介したいと思う。

症例 41: 48 才, 男, 両側樹枝状結石, 慢性腎不全。

主訴: 右側腹部疝痛発作, 高熱, 滲濁尿。

約 5 年前より 1 年に 1～2 回右側腹部に疝痛発作を来し、時には悪寒戦慄を伴う高熱をみる事があつた。同時に尿の滲濁に気付き、以後腎盂腎炎の診断で Sulfa 剤, 抗生物質の投与を受けていたが、膿尿の改善を見るに至らなかった。昭和 39 年秋人間ドックで腎結石を指摘され、当科外来を訪れ上記の診断を得た。KUB (図 1) で両側樹枝状結石を認め、IP では排泄は著しく遅延し、両側とも全腎杯は著しく拡張していた。PSP 15' - 0% 120' - Σ 5 ~ 10% NPN 38.4mg/dl Na 143.6mEq/L K 4.79mEq/L Ca 4.70mEq/dl Cl

100.0mEq/L P 3.0mg/dl Alkaline P-ase 14.0KAu Acid P-ase 2.0u 菌培養は Staphylococcus aureus (少数) であつた。初診時尿は第 2 度膿尿であつたが Bromelain 1 日 180mg を投与したところ、6 日目頃より次第に清澄化し、24 日 4,320mg の投与で第 1 度膿尿に改善されたが完全には透明化されなかつた。この間 Sulfa 剤, 抗生物質の投与は中止した。

尚本例は投与中止 3 日後に右腎切石術を施行したが、術中、術後特に出血性素因を思わせる変化はなかつた。

症例 42: 27 才, 女, 左結核性無機能腎, 右腎結核, 右結核性尿管狭窄, 結核性萎縮膀胱, 慢性腎不全。

主訴: 右腰部鈍痛, 排尿痛, 膀胱裏急後重, 尿滲濁。

昭和 28 年肉眼的血尿, 排尿痛を来し、某病院にて両側腎結核の診断の下に 2 年 8 カ月入院し化学療法を受けた。その後自覚症状なく経過していたが、昭和 37 年 11 月頃より再び排尿痛を来し同院にて化学療法を再開したが次第に増悪し、昭和 38 年 11 月再び同院に入院し、排尿痛, 頻尿が強いので膀胱神経遮断術(?) を受けた。しかし、その後更に排尿痛, 膀胱裏急後重, 尿滲濁, 右腰部鈍痛が増悪し、発熱, 頭痛を来したため当科に転院した。KUB に変化はなく、IP (図 2) では左側は排泄なく、右側も上, 中腎杯は排泄なく、下腎杯頭及び UV Junction に狭窄があるた

表7 比較の長期 Bromelain 投与症例

症 例	40		41		42		43		44		45		46		47	
年 令 ・ 性	60・男		48・男		27・女		49・男		63・男		48・男		51・女		65・男	
診 断	多発性膀胱腫瘍 電気凝固後		両側樹枝状結石 慢性腎不全		両側腎結核 膀胱結核		神経因性膀胱		左尿管結石自排 高血圧		高血圧		子宮全摘後両側 水腎症		前立腺剝後尿	
投与方法 日数・総投与量	1日 120mg 16日1,920mg		1日 180mg 24日4,320mg		160mg 7日 以後 120mg 30日3,880mg		1日 160mg 24日3,840mg		120mg 7日 以後 80mg 33日2,920mg		1日 120mg 25日3,000mg		1日 80mg 25日2,000mg		1日 160mg 18日2,880mg	
	使用前	使用後	使用前	使用後	使用前	使用後	使用前	使用後	使用前	使用後	使用前	使用後	使用前	使用後	使用前	使用後
出血時間	2'30''	2'30''	1'30''	3'30''	3'00''	2'30''	4'30''	3'00''	1'00''	1'00''	1'30''	1'30''	3'00''	2'30''	3'00''	3'00''
凝固時間	7'00''	7'00''	9'00''	8'00''	10'30''	9'30''	10'30''	9'30''	6'30''	9'00''	7'30''	8'30''	8'30''	7'00''	10'00''	10'30''
毛細血管抵抗 (mmHg)	{(右) 30 {(左) 10		{(右) 120 {(左) 60		{(右) 100 {(左) 100		{(右) 90 {(左) 70		{(右) 70 {(左) 60		{(右) 120 {(左) 90		{(右) 130 {(左) 100		{(右) 90 {(左) 60	
血餅退縮			(+) (+)		(+) (+)		(+) (+)		(+) (+)		(+) (+)		(+) (+)		(+) (+)	
栓球数	14.8 ×10 ⁴	15.0 ×10 ⁴	11.8 ×10 ⁴	12.3 ×10 ⁴	13.2 ×10 ⁴	18.4 ×10 ⁴	17.6 ×10 ⁴	22.6 ×10 ⁴	15.4 ×10 ⁴	14.1 ×10 ⁴	18.9 ×10 ⁴	26.2 ×10 ⁴	13.6 ×10 ⁴	15.0 ×10 ⁴	12.5 ×10 ⁴	14.8 ×10 ⁴
プロトロンビン時間	14.6''	14.5''	14.4''	14.5''	14.8''	14.6''	14.4''	14.5''	13.7''	20.4''	14.7''	14.4''	14.4''	14.5''	14.7''	19.2''
トロンボプラスチン形成 Screening			6'-12.0''	6'-12.5''	8'-13.1''	6'-11.3''	8'-12.2''	8'-11.3''	8'-10.5''	8'-10.7''	10'-12.0''	8'-11.7''	8'-11.9''	8'-12.2''	6'-12.2''	6'-12.6''
赤血球数	324×10 ⁴	387×10 ⁴	448×10 ⁴	462×10 ⁴	454×10 ⁴	447×10 ⁴	432×10 ⁴	426×10 ⁴	447×10 ⁴	425×10 ⁴	547×10 ⁴	444×10 ⁴	226×10 ⁴	387×10 ⁴	392×10 ⁴	372×10 ⁴
Hb.	10.3g/dl (67%)	12.5g/dl (78%)	13.3g/dl (83%)	14.8g/dl (92%)	13.5g/dl (84%)	11.7g/dl (73%)	13.3g/dl (83%)	13.1g/dl (82%)	12.9g/dl (80%)	12.7g/dl (79%)	14.8g/dl (92%)	14.6g/dl (91%)	7.7g/dl (48%)	12.5g/dl (78%)	12.3g/dl (77%)	11.7g/dl (73%)
ヘマトクリット	29.0%	36.5%	45.0%	45.0%	36.5%	38.0%	37.0%	37.0%	37.0%	39.0%	46.0%	45.0%	23.0%	36.5%	38.0%	36.0%
白血球数	8,700	4,700	5,900	5,800	5,600	7,200	5,200	5,700	6,100	5,500	12,900	8,700	8,000	4,700	7,200	6,900
肉眼的膿尿	(I)→(-)		II→I		III→I		III→I		(-)		(-)		II→I		III→I	

め、拡張、変形した下腎杯と尿管が描出された。膀胱容量は 80cc であるが膀胱鏡的には結核性病変を認めなかった。PSP 15-7% 120-Σ43% NPN 45.8mg/dl Na 135.0mEq/L K 5.80mEq/L Ca 5.10mEq/L Cl 103.0mEq/L 尿菌培養 (-) 排尿回数—昼間20〜25回、夜間5〜10回、膿尿は第3度であつた。Bromelain 1日 160mg 7日間以後1日 120mg を投与すると7日〜10日頃より自覚症状は次第に改善され、膿尿も次第に透明化し、2週頃よりは排尿痛等の自覚症状は消失し、排尿回数も昼間10〜13回、夜間2〜3回となり、膿尿も第1度となつた。30日間計3,880mg の投与を行つたが尿は完全には透明にならず、膀胱症状は改善されたが一方右腰部鈍痛、頭痛、耳鳴、眩暈等は全く改善されなかつた。Bromelain 投与中は化学療法、尿路消毒剤等の投与は中止した。

症例43: 49才、男、神経因性膀胱。

主訴: 尿閉、濁尿。

昭和39年夏、交通事故で臀部を強打し、骨盤骨折で某院に入院していたが、同時に膀胱直腸障碍のため尿閉となり、ネラトン氏カテーテルの留置を受けていた。Sulfa 剤或いは抗生物質の投与にも拘らず、尿は極度に濁濁してきた。

症例47: 65才、男、被膜下前立腺摘除術後膿尿。

主訴: 濁尿。

昭和38年初め頃より排尿に際し腹圧を要する様になり、尿線が細くなつた。当科を初診し前立腺肥大症の診断を下され、昭和39年3月被膜下前立腺摘除術を受け排尿は容易となつたがその後漸次膿尿となり、Sulfa 剤等の投与を受けていた。

症例43, 47はいづれも泌尿器科処置後の第3度膿尿で Bromelain 1日 160mg 夫々24日 3,840mg, 18日 2,880mg の投与で、他に Sulfa 剤 抗生物質の投与を行わずとも膿尿は改善され第1度となつたもので、清澄化は投与開始後10〜14日頃より顕著になつてきた。

症例46: 51才、女、子宮全剝後両側水腎症、両側腎盂腎炎、右尿管膀胱逆流、萎縮膀胱。

主訴: 発熱、尿濁、頻尿。

昭和37年2月京大附属病院産婦人科にて、子宮頸癌の診断の下に根治的子宮全剝術及び深部照射を受け、その後は暫く排尿障碍が続いたが次第に自覚症状が消失していった。昭和38年12月より再び排尿障碍、尿失禁が起り、この頃よりときどき右側腹部の鈍痛、悪寒戦慄を伴う高熱が発作性に襲うようになり、その頃から尿濁が続くようになった。昭和39年9月の初診より抗生物質、Sulfa 剤の投与を続けていたが完全には自覚症状が改善しないため、尿管膀胱形成術を薦めら

れて12月12日入院した。膀胱容量は約 120cc で軽度の炎症像と肉柱形成を認めた。KUB は正常であつたが IP (図3) で両側とも腎盂・腎杯系は中等度の拡張を示し、透視下で行つた逆行性膀胱撮影 (図4) では右側のみに尿管膀胱逆流現象を認めた。入院時貧血が強いため、これの改善を計るとともに1日 80mg, 25日間、計 2,000mg の Bromelain の投与を開始したところ、次第に尿所見は改善され、7〜10日頃より清澄化し、第2度膿尿は第1度となり、自覚症状も消失し、間歇性発熱も消退して完全に平熱化した。そのため予定していた手術を拒否し退院した。尚本例においては自覚症状、尿所見、血清 NPN (投与前 38.6mg/dl 投与後 27.4mg/dl) は改善された。しかし当然のことではあるが、本症の基礎疾患をなす右尿管逆流現象、両側水腎症は何等改善されず、むしろ増悪の傾向を示した。

Bromelain を比較的長期連用した—16〜33日、1,920〜4,320mg を投与した8例で出血時間、凝固時間、毛細血管抵抗、血餅退縮、栓球数、Prothrombin 時間、Thromboplastin 形成試験を投与前後に測定した (表7) 出血時間は Duke 法、凝固時間は Lee-White 法、毛細血管抵抗は陰圧法、栓球数は直接法、Prothrombin 時間は Quick 氏一段法、Thromboplastin 形成試験は Biggs and Douglas 法によつて測定した。

出血時間、凝固時間については夫々1例で軽度の延長を見たが、逆に短縮するものがあり、総体的に見て臨床的な変化はない。毛細血管抵抗にも殆んど影響はないと云い得る。栓球数は7例で多少増加の傾向を示すが、栓球数計算は比較的誤差が多いため、この結果を直ちに Bromelain の影響によるものとは決め難い。しかしいづれにせよ正常範囲を超えたものはない。Prothrombin 時間は2例で49%、31%の延長を見た。他の6例についてはこの変化は認められなかつた。Prothrombin 形成試験は全例正常であつた。

外傷性持続勃起症に対する臨床的效果について

症例48: 33才、男、外傷性持続勃起症。

主訴: 疼痛性持続性勃起。

昭和39年12月26日、單車を運転中交通事故に遭い、会陰部を強打し尿閉となる。某院に入院して導尿を受けた。その処置は容易で、軽度の血尿を得たという。脊椎骨折及び骨盤骨折は否定され、その後の自発性排尿は可能であつたが12月30日より陰茎の疼痛性勃起が持続した。2、3の治療を受けたが無効であつたので昭和40年1月5日当科に転院した。直ちに1日 160mg の Bromelain の経口的投与を開始したところ、1月

10日より症状は寛解し始め、1月11日には完全に改善された。この間他種の治療は併用しなかつた。

考 按

Protease に抗浮腫・抗炎症作用があることは実験的にも臨床的にも明かであり、現在までに Trypsin, Chymotrypsin が製品化されている。Bromelain はまず1891年 Marcano によつて発見され、Chittenden によつて分離された。現在薬剤に用いられている Bromelain はハワイ産のパイナップル (*Ananas comosus* var *cayenne*) の茎汁から抽出されたもので4種の異つた Protease の混合物であるが薬理学的には単一なものと考えた方がよい。その至適 pH は pH 7 である。

Bromelain の吸収及び薬理作用については Martin 一派の詳細な研究が発表されているのでそれを中心にして検討したい。

消化管からの吸収

経口的に投与された蛋白質はそのままの形で全く吸収されないというのが従来からの考え方であり、今日尚大部分の人が盲目的にそう信じている。しかしながら、主として小児を対象として、沈降反応やアナフィラキシー試験や補体結合反応や被動性転嫁試験を利用して、経口的に摂取されたミルク 卵・アーモンド等の蛋白質は極く少量であるが直接吸収されることが証明されている。更に胃腸障害のある時にはこれらの蛋白質の吸収される割合が高まることが明かである。また Protease はそれ自体蛋白質であるが、酵素的に活性である蛋白質は酵素的に不活性な蛋白質よりもそのまま吸収されやすく、一方 Protease は免疫学的には不活性で、抗原性はなく、抗原性を現わすものは酵素が変性し、酵素的活性が減退～消失したものである。したがつて腸管から直接吸収される Protease は免疫学的には不活性で安全な蛋白質が大部分であると考えられる。

経口的に投与された Protease が腸管から吸収されることを証明する方法としては I^{131} , 5-dimethyl aminonaphthalene sulfonyl chloride, dinitrophenol で label した Protease を経口的に投与して、血中よりそれを証明すること

である。Martin 等は経腸的に投与された I^{131} -Trypsin によつて血中に放射性が表われ1時間後に最高値を示すと述べている。Miller 等はこれを臨床的に証明し、腸からの吸収率は3.1%で、Chymotrypsin についても同様の成績を報告している。

Bromelain については Smyth 等の研究がある。 I^{131} -Bromelain を静脈内 (8mg/kg), 腹腔内 (20mg/kg), 十二指腸内 (215mg/kg) に投与すると夫々投与5分後、30～60分後、60～120分後には投与量の100%, 2.5～4%, 4.56～6.73% 量が血中より証明され、5-dimethyl aminonaphthalene sulfonyl chloride で label した Bromelain を家兎に 10～50mg/kg を溶液として投与すると30分後に、enteric coated capsule で投与すると90～120分後に血中に fluorescence が証明され、それらの血清の電気泳動像を検討して放射性、fluorescence を示す蛋白質のパターンが Bromelain のパターンと同一であること証明して、色素や I^{131} で label した酵素はそのまま吸収されて血中に入ることを確認した。また紫外線吸収スペクトル・溶媒分別法 クロマトグラフィー、電気泳動法を利用して、dinitrophenol で label した Bromelain が腸管から吸収されて、1～2時間後には血中に入ると述べている。

尚人や動物に経口的に投与された Bromelain が血清 Plasmin 量, Antithrombin 時間, Prothrombin 時間を変化させ、Bromelain の酵素作用が働いているのを窺わしめることも Bromelain が直接腸管から吸収されることの間接的な証明である。

薬理作用

I 急性毒性

薬剤の毒性は急速静注による LD_{50} 値と比較されるが、家兎については Bromelain 20mg/kg, Trypsin 3mg/kg, Chymotrypsin 20mg/kg であつて、Bromelain や Chymotrypsin は中毒作用が少ない。致死量投与による出血の程度については Chymotrypsin で強く、Bromelain や Trypsin で弱い。Bromelain の急性毒性の本態は出血よりも血管虚脱、ショック、中

中枢神経系に対する直接作用が考えられている。

II 慢性毒性

Wistar 系ラットを Bromelain 混合飼料で 3 カ月間飼育した成績によると食餌量、体重、剖検時の肉眼的 組織学的所見には対照と較べ有意の差はなく、Protease の長期投与で見られる足、鼻の組織障害も証明されなかつた。

III 血圧下降作用

Protease を静注するときには血圧の低下を見るが、Bromelain による血圧低下の持続時間及び強さは Papain, Ficin, Trypsin によるものよりも弱く、脈圧減少作用についても同様であつた。Trypsin と同様 Bromelain のそれらの作用は抗ヒスタミン剤で拮抗せず、したがつて血圧の低下は Histamin の遊離によるとは考えられない。

IV 抗炎症作用 (抗卵白浮腫作用)

Protease が抗浮腫 抗炎症作用を有することは実験的にも臨床的にも証明されているが、これは Depolymerization (解重合) とそれに基づく膜透過性の変動によるとされている。Moss 等は Protease の抗炎症作用を雌ラットの卵白浮腫に対する抑制作用で検討し、Bromelain 1 mg/kg では約15%, 3 mg/kg では約30%, 5 mg/kg では約50%の抑制効果を示し、これは Papain, Ficin より強力であつたという。正常動物、副腎剔除或いは下垂体摘出動物において、Bromelaine の卵白浮腫抑制作用は Corticosteroids よりも強力であり、したがつて Bromelain の抗炎症作用は Corticosteroids 分泌による作用とは考えられない。I¹³¹-Trypsin は浮腫部位により高い放射性が得られ、Protease は炎症部位により多く集積するものもあるが、また逆の成績もあり詳細は不明である。Bromelain の卵白浮腫抑制作用は Cystein の投与で増強され、したがつて Bromelain は Sulfhydryl type の酵素と考えられる。

V 肺水腫に対する延命効果

Bromelain を投与すると Epinephrine 肺水腫の死亡率は有意に減少し、肺重量、肺体重比は有意に少なく正常マウスのそれに近い。Bromelain のこの種の作用については肺細胞の腫

脹を抑え、肺胞内分泌液を減少させ、更にこの分泌液中の高分子物質を depolymerize し、濃厚な分泌液中に閉じ込められた空気を遊離させると説明させている。

VI 脳脊髄液中の抗生物質濃度上昇効果

Protease は Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier の透過性を亢進して色素や Penicillin の脳脊髄液中の濃度を増加させることが知られている。Bromelain で処置した犬に Penicillin G を筋注すると約3時間後に脳脊髄液中の Penicillin 濃度は対照の約2.7倍となる。Giller も家兎で同様の実験を行つているが脳脊髄液中の Penicillin 濃度を増すために比較的多量の Bromelain を要すると述べている。

VII Pentobarbital による睡眠時間の延長効果

Protease は Pentobarbital の睡眠活性を増強するが Bromelain は 1mg/kg という少量の腹腔内投与で雌雄マウスの Pentobarbital による睡眠時間を延長し、Papain, Trypsin にも同様の作用があるが遙かに弱い。尚ここで興味のあることは作用程度は Protease によつて雌雄に差があり、Bromelain は雄ラットに強く作用し、Trypsin は雌に強く作用するが Papain には差はない。

いづれにせよこの作用機序は血管透過性の変化に求められている。

VIII 血中 LDH 及び Aldolase Level の上昇作用

Bromelain を投与すると血中の LDH 及び Aldolase 濃度を高め、LDH の Isozyme 系を変化させる。これは組織損傷を伴わないことから、細胞膜の透過性を高め、そのため細胞内の酵素が血中に遊出してきたものと思われる。

IX 浅腹筋膜透過性促進作用

生理的食塩水、0.1% Bromelain 液、0.1% Papain 液のラット浅腹筋膜透過性 (平均流出率) を直接測定し、Bromelain 液を使用する時は流出時間は短縮され、この変化は可逆的であつた。一方 Papain 液では逆に流出時間は延長し、対照の生理的食塩水に変えても正常値に戻らず、これは Papain が thrombic であることによる。

X 溶血作用

Protease は全て in vitro で溶血作用をもつが、Bromelain の in vitro の成績では少なくとも0.25%以下の溶液には溶血作用はない。臨床的にはこの Level まで Bromelain の濃度が高まることは考えられない。家兎に Bromelain, Papain, Trypsin 20mg/kg を腹腔内に投与しても殆んど溶血をみない。

XI 線溶現象

人 Fibrinogen に対して Papain は thrombic であるが Bromelain も Trypsin も Fibrin 乃至は Clot を作らない。Bromelain はまた Proactivator を賦活して Activator とし、これが Plasminogen を Plasmin へと活性化する。この作用は Streptokinase よりも強いと云う。しかし Bromelain は Fibrin のみに作用して Fibrinogen には作用しないため正常な血液凝固に影響しない。しかし Smyth 等は家兎に経口投与して Plasmin 濃度, Prothrombin 時間, Antithrombin 時間を検討して 5mg/kg 以上投与する時は投与後0.5~1.5時間するといづれも増加し、2~3時間持続すると述べている。しかしこの量は人間に換算すると250~300 mg となる。著者等の16~33日間総計 1,920~4,320 mg の投与をうけた8例のうち Prothrombin 時間の延長したものは2名であつた。一方 Monninger は1日 160mg 投与した患者50名の平均の Plasmin 活性, Prothrombin 時間, Antithrombin 時間は夫々20.1%, 42.2%, 27.4%増加したと述べているがその投与期間, 総投与量等についての記載はなく、詳細は不明である。

抗炎症作用の機序

酵素の作用については少なくとも三種類の過程が考えられる。第一の作用は酵素自体の持つ本来的な性質に基く直接作用であり、第二の作用は酵素が線溶第一相に働き Proactivator を Activator に賦活し、これが線溶第二相である Plasminogen-Plasmin 系に作用して、この活性化された Plasmin の薬理作用に基く間接作用である。第三の作用は Plasmin 以外の酵素或いは多数の基質のいづれかに作用して遊離し

てくる酵素性物質や、さらにそれによつて賦活されたり、遊離してくる物質、抗酵素等に基く錯綜した多元的な相乗作用が考えられる。

Bromelain は明かに経口投与後吸収されて、第一、第二、第三の作用を有し、Trypsin もほぼ同様であるが、第三の作用はあつても弱いと考えられる。Chymotrypsin も明かに経口投与後吸収されるが、これは第一の直接作用のみを有する。Papain は本来 thrombic であるが、現在では経腸的には吸収されないとされ、したがつて腸で Plasmin を賦活することで作用する。Streptokinase も同様に Plasmin 賦活によつてのみ作用するようである。

一方、炎症時には血球成分とともに血漿蛋白質が血管壁を漏出し、この漏出した蛋白質は一部変性を起し、浸出液の粘張性を増し、Fibrinogen は部分的に重合して soft Fibrin となり、これが血管孔、血管腔、リンパ管腔を塞ぐと思われる。このようにして血液やリンパの鬱滞が起り、浸出液は血管・リンパ管内に吸収されなくなり、組織間腔に貯留し、浮腫をきたしてくる。このような状態は細菌の繁殖を容易にし、抗生物質や抗体の到達を妨げることになる。

Bromelain は上述した如く三つの作用—Fibrinogen-Fibrin 系, Plasminogen-Plasmin 系及びその他の蛋白性物質の解重合作用を有し、これらの相乗作用のもとに組織の透過性を亢進させ、排液を容易にして抗炎症作用を顕わすとともに、抗生物質・抗体の接触を容易にする。

Fibrinogen に対する酵素の溶解作用は生体の凝血機構を障碍するが、Fibrin に対する溶解作用は以上のことから炎症の消退に有利である。Bromelain は Fibrin を Fibrinogen に対するよりも7倍以上の速さで分解し、逆に Trypsin は Fibrinogen を Fibrin の4倍以上の速さで分解する。一方 Papain は thrombic 即ち Fibrinogen を凝固して Fibrin とし、炎症の消退には不利であるが、Papain を経口的に投与しても吸収されないため、この作用を示さず、腸で Plasmin を活性化しこの作用で抗炎症作用を示すと考えられる。

経腸的に吸収されて第一、第二、第三の三作

用を有し、Fibrinogen よりも Fibrin に強く作用する点等を考慮すると、Bromelain は Chymotrypsin, Trypsin, Papain 等よりも著しい抗炎症作用を臨床的にも認められることが肯ける。

生体のストレスに対する反応を分子的レベルで見ると、その本態は重合現象である。老化や多数の疾患は重合をきたす因子であり、逆に言えば生物の生から死への時間の経過は重合化の過程であると Moss は推論し、したがって解重合の現象は生命のもつ自然の防禦機構であり、ストレスや疾病に対抗する至適な能力であると述べている。今後の酵素療法の発展を思う時、興味すべき言葉であると思う。

臨床効果

Bromelain は発表以来広く各領域で使用されている。即ち内科・外科・整形外科・産婦人科・耳鼻科・眼科方面から報告があり、対象は肺炎・気管支炎・腎盂腎炎 血栓性静脈炎・蜂窩織炎・直腸周囲膿瘍・術後炎症・葡萄球菌皮膚感染症・下腿潰瘍・軟部組織外傷・火傷・骨折・捻挫 鼻形成術後・各種眼疾患 眼筋手術後・眼瞼形成術後・spasmodic dysmenorrhoe と広範囲にわたるが、その有効率はほぼ70~90%である。多くの報告者が Trypsin, Chymotrypsin より優れた抗炎症作用を持つと認めている。Seltzer は鼻形成術53名で Placebo 使用群の腫脹及び斑状出血の消失までの日数は6~10日平均7日であつたが、Bromelain 投与群(160mg/day) では1~8日平均2日であつたという。Cirelli によると Bromelain 投与の捻挫 葡萄球菌皮膚感染症・軟部組織外傷・術後炎症・直腸及び直腸周囲炎 150名の平均治療日数は8日で対照100例のそれは16日であつた。Neubauer は肺炎・気管支炎・葡萄球菌皮膚感染症 血栓性静脈炎・蜂窩織炎・腎盂腎炎・直腸及び直腸周囲膿瘍を対象とした Bromelain (160mg/day)—抗生物質併用群53例の平均入院日数6日、著効率67.0%、有効率90.6%、抗生物質単独投与群56例の平均入院日数10日、著効率17.9%、有効率66.1%と報告し、更に抗生物質のみでは効果のなかつた腎盂腎炎

直腸及び直腸周囲膿瘍・皮膚感染症・気管支炎

血栓性静脈炎23例中22例に Bromelain を併用したところ効果を認めたと報告している。またほぼ同様の対象106例を Bromelain 単独で治療した成績は著効率53.8%、有効率75.5%で抗生物質単独群より優れていたという。

Bromelain の血液凝固機転に及ぼす影響については臨床的検討も少なく判然としないが先述した如く Monninger によれば Plasmin 活性、Prothrombin 時間、Antithrombin 時間はかなり変化するようであるが、Cirelli & Smyth によれば1日 160mg 1週間の投与で出血時間、凝固時間、Prothrombin 時間は僅かの変化を来すが臨床的に意味をもつ程のものではなつた。著者等の16~33日、1,920~4,320 mg の投与では、出血時間・凝固時間については一部に僅かに延長したものもあつたが、それもほぼ正常範囲内での変化であつた。毛細血管抵抗はやや減少の傾向にあつたが臨床的に意味をもつものではなかつた。Thromboplastin 形成試験(Screening) はいづれも正常範囲内にあつて変化を認めなかつた。Prothrombin 時間は2例で49%、31%の延長を見たが他の6例は不変であつた。著者等は可成り長期連用してもとくに心配するほどの出血傾向は出現しないものと考えている。

持続勃起症に対して Protease を応用したのは、本邦では、海綿体切開と Chymotrypsin の投与で治癒した中神の症例に始まるが、太斎・祖父尼は Chymotrypsin 投与のみで治癒せしめた症例を報告している。古川等によれば上記の2例を含めて6例の持続勃起症に Chymotrypsin が投与され、全例とも有効であつたという。著者等は Chymotrypsin より強力な抗炎症作用を有つ Bromelain を投与した。その効果には見るべきものがあつた。

結 語

1) 包茎環状切除術後 Bromelain 投与例11名と非投与例13名のうち、明かに血腫によつて治癒の遷延した例各1名づつを除いた投与例10名、非投与例12名の術後治癒までの平均通院日数は夫々9.1日、11.2日で、両群の間に2日の

差を認めた。術後の浮腫に対しても著しい効果を示した。

2) 陰囊内容手術後投与例9名, 5才の少女の副腎皮質性器症候群で陰核切断術後投与例1名, 陰囊内容手術後非投与例10名を比較すると殆んど全例に浮腫を認めたが投与例では軽度のものが多く, 非投与例では高度のものが多く, 明かに術後浮腫に対する効果を認めた。

3) 気管内麻酔による喉頭刺激症状に対しては, Bromelain 投与群21例では平均1.9日で消失したが非投与群14例では平均4.0日で, 両者の間に2日の差を認めた。

4) Sulfa 剤・抗生物質の投与にも拘らず, 尿路の慢性炎症或いは尿流の通過障害があつて可成り高度(第2~3度)の肉眼的膿尿を有する者5名に対し, Bromelain 単独に18~30日, 2,000~4,320mg を投与したところ, 1~2週後頃より次第に膿尿・自覚症状は改善され, 軽度の膿尿(第1度)を残すのみとなつた。

5) Bromelain を16~33日, 1,920~4,320mg を投与した8例では出血時間, 凝固時間, 毛細血管抵抗, 血餅退縮, Thromboplastin 形成試験に変化を認めなかつた。栓球数はやや増加の傾向を示したが正常範囲を越えるものはなかつた。Prothrombin 時間は2例で夫々49%, 31%の延長を示したが他の6例では影響はなかつた。

6) 33才の外傷性持続勃起症は, 1日160mg 7日の投与で完全に改善された。

文 献

- 1) Avakian, S. : New Eng. J. Med., **264** : 764, 1961.
- 2) Beiler, J. M. et al. : J. Pharmacol., **118** : 415, 1956.
- 3) Beiler, J. M. & Martin, G. J. : Fed. Proc., **14** : 180, 1955.
- 4) Bogner, R. L. et al. : Arch. Internat. Pharm. Therap., **118** : 122, 1959.
- 5) Brendel, R. et al. : Am. J. Pharm., **128** : 172, 1956.
- 6) Cirelli, M. G. : Delaware Med. J., **34** : 159, 1962.
- 7) Cirelli, M. G. & Smyth, R. D. : J. New Drug, **3** : 37, 1963.
- 8) Dameshek, W. & Schwartz, R. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **77** : 589, 1959.
- 9) Giller, F. B. : Am. J. Pharm., **134** : 238, 1962.
- 10) Greenberg, D. M. & Winnick, T. : J. Biol. Chem., **135** : 761, 1940.
- 11) Hendley, C. D. et al. : Arch. Internat. Pharm. Therap., **104** : 164, 1956.
- 12) Innerfield, I. et al. : J. A. M. A., **152** : 597, 1953.
- 13) Martin, G. J. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **68** : 70, 1957.
- 14) Martin, G. J. : Exptl. Med. Surg., **13** : 156, 1955.
- 15) Martin, G. J. et al. : Am. J. Pharm., **129** : 386, 1957.
- 16) Martin, G. J. et al. : Am. J. Pharm., **135** : 434, 1963.
- 17) Martin, G. J. et al. : Am. J. Pharm., **136** : 147, 1964.
- 18) Martin, G. J. et al. : Arch. Internat. Pharm. Therap., **96** : 124, 1953.
- 19) Martin, G. J. et al. : Exptl. Med. Surg., **20** : 227, 1962.
- 20) Martin, G. J. et al. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **86** : 636, 1954.
- 21) Miller, J. M. et al. : Exptl. Med. Surg., **18** : 341, 1960.
- 22) Miller, J. M. et al. : Exptl. Med. Surg., **18** : 348, 1960.
- 23) Miller, J. M. et al. : Exptl. Med. Surg., **18** : 352, 1960.
- 24) Monninger, R. H. G. : Am. J. Ophth., **48** : 194, 1959.
- 25) Monninger, R. H. G. : E. E. N. T. Digest, **22** : 3, 1960.
- 26) Monninger, R. H. G. : E. E. N. T. Digest, **23** : 11, 1961.
- 27) Monninger, R. H. G. : E. E. N. T. Digest, **24** : 13, 1962.
- 28) Monninger, R. H. G. : Trans. Ophth. Soc. United Kingdom, **81** : 481, 1961.
- 29) Moss, J. N. et al. : Arch. Internat. Pharm. Therap., **145** : 166, 1963.
- 30) Moss, J. N. et al. : Bacterial Proc., **80**,

- 1955.
- 31) Neubauer, R. A.: Exptl. Med. Surg., **19**: 143, 1961.
- 32) Seligman, B.: Angiology, **13**: 508, 1962.
- 33) Seltzer, A. P.: E. E. N. T. Monthly, **41**: 813, 1962.
- 34) Simmons, C. A.: Lancet, 827, 1958.
- 35) Smyth, R. D. et al.: Am. J. Pharm., **129**: 194, 1957.
- 36) Smyth, R. D. et al.: Am. J. Pharm., **133**: 294, 1961.
- 37) Smyth, R. D. et al.: Arch. Internat. Pharm. Therap., **136**: 230, 1962.
- 38) Smyth, R. D. et al.: Exptl. Med. Surg., **22**: 46, 1964.
- 39) Stayman, J. W. & Stiffel, J.: J. Germantown Hospital, **2**: 79, 1961.
- 40) Taylor, A. & Wright, I. S.: Circulation, **10**: 331, 1954.
- 41) Wells, J. A.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **62**: 209, 1946.
- 42) 太齋・祖父尼: 臨牀尿泌, **17**: 87, 1953.
- 43) 古川他: 泌尿紀要, **10**: 919, 1954.

(1965年4月19日特別掲載受付)

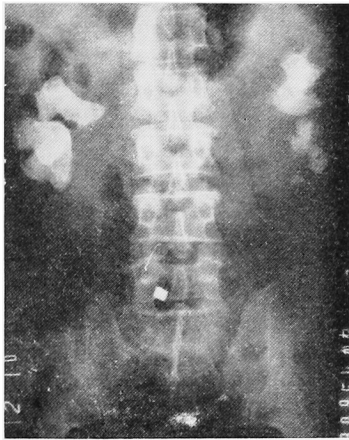


図1 症例41の KUB.
両側に樹枝状結石の陰影を見る。

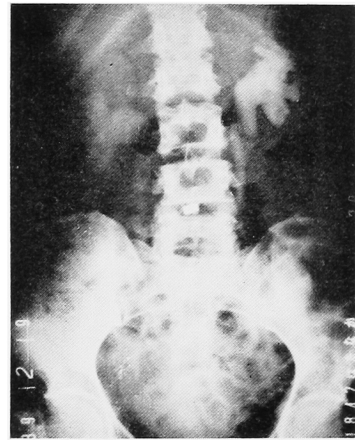


図3 症例46の IP.
両腎とも拡張し、水腎状で排泄は遅延している。

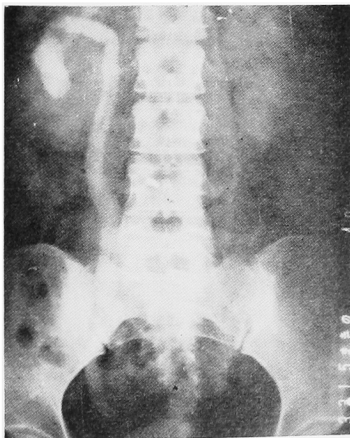


図2 症例42の IP.
左腎は無機能右腎の上中腎杯は消失し拡張した下腎杯と尿管の拡張を認め、排泄は遅延している。下腎杯頸 UVJ に狭窄がある。

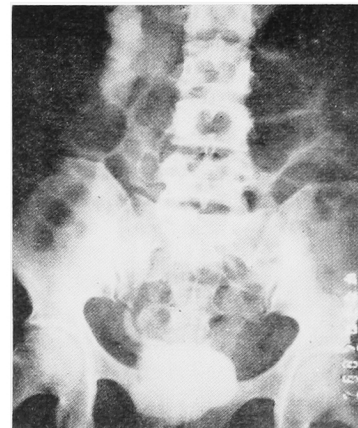


図4 症例46の CG.
右側に膀胱尿管逆流現象が見られる。